



TITLE:

# カルシウム剤とクエン酸剤の併用投与による尿中尿酸排泄量の減少

AUTHOR(S):

伊藤, 晴夫

---

CITATION:

伊藤, 晴夫. カルシウム剤とクエン酸剤の併用投与による尿中尿酸排泄量の減少. 泌尿器科紀要 1991, 37(10): 1107-1110

ISSUE DATE:

1991-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117342>

RIGHT:

## カルシウム剤とクエン酸剤の併用投与による 尿中蓚酸排泄量の減少

帝京大学医学部附属市原病院泌尿器科 (主任: 伊藤晴夫教授)

伊 藤 晴 夫

### COMBINED ADMINISTRATION OF CALCIUM AND CITRATE REDUCES URINARY OXALATE EXCRETION

Haruo Ito

*From the Department of Urology, Teikyo University School of Medicine, Ichihara Hospital*

Three grams of calcium lactate and 3 g of uralyt U® were administered to 39 calcium oxalate stone formers. Urinary oxalate level was reduced significantly without raising urinary calcium level by the administration of the two drugs for two weeks. The mechanism of action of these drugs and the diet which might produce a similar effect were discussed.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1107-1110, 1991)

**Key words:** Calcium oxalate stone, Urinary oxalate, Urinary calcium, Calcium and citrate administration

#### 結 言

尿路結石の大部分を占める蓚酸カルシウム結石の形成には結石の素材である尿中の蓚酸とカルシウムが重要であることは当然である。しかし、カルシウムに比して蓚酸はとくに重要であるといわれる<sup>1-3)</sup>。したがって、尿中蓚酸を減少させることは蓚酸カルシウム結石の形成と再発予防に重要である。今回は尿中の蓚酸カルシウム結晶成長抑制物質<sup>4-6)</sup>については考慮しないで、尿中蓚酸を減少させる方法について検討した。食餌中のカルシウムを増やせば、それが腸管内で蓚酸と結合し、吸収可能な遊離の蓚酸が減少し、尿中の蓚酸が減少する<sup>7,8)</sup>。このさい、尿中のカルシウムが増加してしまえば、効果が半減してしまうであろう。しかし、尿中カルシウム排泄は動物性蛋白の過剰摂取と関係し<sup>9)</sup>、カルシウム摂取量と直接的な関係はない。また過カルシウム尿症に対するカルシウム摂取制限の効果はあまりない<sup>10)</sup>。高蛋白食により尿中カルシウムが増加するおもなメカニズムは体液が酸性に傾くためである<sup>11)</sup>。そこで、クエン酸剤を投与して体液が酸性になることを防ぎ、同時にカルシウム剤を投与すれば、尿中カルシウムを増加させることなく、尿中蓚酸を減少させようと考え、本研究を行なった。

#### 対 象 と 方 法

対象は蓚酸カルシウムを主成分とする尿路結石患者39名である。男性27名(24歳~72歳, 平均43歳), 女性12名(23歳~70歳, 平均41歳)である。男性は300 mg/日, 女性は250 mg/日以上カルシウムを排泄するものを過カルシウム尿症とすると, 本症を呈したのは男性12名(30~49歳, 平均42歳), 女性1名(34歳), 計13名であった。尿中カルシウムを測定できなかったものは7名であった。腎尿細管性酸血症や原発性上皮小体機能亢進症など, 明らかな原因疾患を有するものは除外した。また, 腎機能の低下したものおよび尿路感染を有するものも除外した。

24時間蓄尿は外来にて行なった。第1回目の尿を容器に入れたあとに1.2 N 塩酸 100 mlを加えた。

乳酸カルシウム 3 g とクエン酸剤としてはクエン酸カリウム, クエン酸ナトリウム, クエン酸をモル比として2 : 2 : 1に含む市販のウラリット U® 3 g を一日量として, 毎食後に分3で投与した。投与前および投与2週間目の尿中蓚酸, カルシウム, マグネシウム, リンを測定した。一部の患者で8週間投与を行なった。

尿中カルシウム, マグネシウム, リンはオートアナライザーで測定した(日立 Model 705)。蓚酸は下記

の方法で測定した。蓄尿した尿が pH 3.0 あるいはそれ以下であることを確かめた後に、20 ml をとり水浴上で振盪させながら15分間加温する。室温まで冷却したら、遠沈 (2,800 rpm, 15分) し、上清を得る。NH<sub>4</sub>OH 溶液で pH4.5~4.6 に合わせる。80 mg/100 ml の Na<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 1.0 ml を混和した後、10 g/100 ml の CaCl<sub>2</sub> 溶液 0.4 ml を加え、4°C で一夜攪拌する。つぎに、3,300 rpm で15分遠沈する。沈渣を 6 ml の飽和 CaC<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 溶液で3度洗った後に 60°C, 5分加温して 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1.0 ml に溶解させる。蒸留水 4.0 ml を加える。カルシウムを原子吸光光度計で測定する。

## 結 果

### 1) カルシウム・クエン酸併用投与による尿中尿酸、カルシウム、マグネシウム、リンの変化

Fig. 1 に示したごとく、尿中尿酸は有意に減少した ( $p<0.001$ )。カルシウムは減少傾向を示したが、有意ではなかった。マグネシウム、リンは不変であった。

### 2) 過カルシウム尿を呈さない症例における変化

尿酸は有意に減少した (Table 1)。カルシウムは増加傾向を示したが有意ではなかった。マグネシウム、リンは不変であった。

### 3) 過カルシウム尿を呈した症例における変化

カルシウムは有意に減少した。尿酸は減少したが、例数が少ないためか、有意ではなかった。

### 4) 長期投与による変化

尿中カルシウムは観察しえた4例でみると、1例で

軽度上昇したが異常値まで上昇していない。他の2例で低下、1例で不変であった。尿中尿酸は2例で低下、1例で上昇した (Fig. 2)。

### 5) カルシウム・クエン酸剤投与中止後の変化

尿中尿酸は投与中止後2週間で3例とも再上昇した。尿中カルシウムは投与中より低下したもの2例、上昇したもの1例であった (Fig. 3)。

## 考 察

尿中のカルシウムと尿酸の濃度について考える場合、尿量が問題となる<sup>12)</sup>。今回はこの点については考えないで両者の尿中排泄量でみることにした。また、

Table 1. Effect of calcium and citrate administration on urine chemistry in patients without hypercalciuria

No.	sex	age	oxalate		calcium		phosphorus		magnesium	
			before	after	before	after	before	after	before	after
1	♂	65	30	5	142	100	510	730	100	117
2	♀	70	9	4	206	190	710	500	126	87
3	♀	27	20	10	183	206	790	540	112	189
4	♀	44	25	17	164	216	800	940	77	122
5	♂	44	62	42	246	224	800	700	146	90
6	♀	52	14	18	128	126	700	800	107	99
7	♂	72	34	10	92	97	640	680	103	97
8	♂	42	15	30	129	160	850	600	154	130
9	♂	49	86	5	274	430	490	500	176	241
10	♀	54	11	17	80	72	400	600	50	58
11	♀	27	22	10	138	270	800	700	62	106
12	♂	44	42	19	280	244	1100	760	—	—
13	♂	32	28	10	200	176	1100	700	67	141
14	♂	41	34	17	126	94	680	600	—	—
15	♀	23	19	8	212	258	460	500	56	112
16	♂	55	70	32	191	528	730	1100	83	167
17	♀	33	55	22	164	198	500	600	66	88
18	♀	45	17	22	118	146	400	490	88	102
19	♂	30	57	35	282	225	1060	740	114	110
average		45	34	18	177	208	712	673	99	121
			P<0.01		N.S.		N.S.		N.S.	

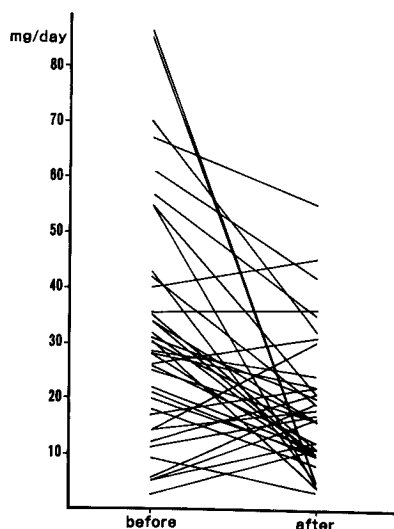


Fig. 1. Effect of calcium and citrate administration on urinary oxalate excretion

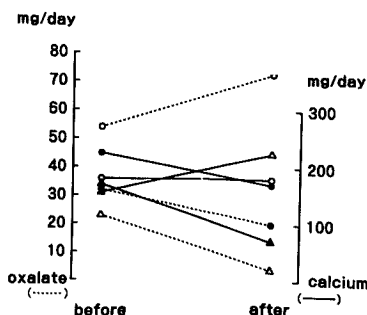


Fig. 2. Effect of long-term administration

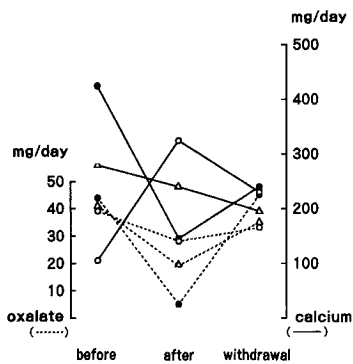


Fig. 3. Change after withdrawal of calcium and citrate administration

蓚酸カルシウムの摂取量も影響するであろう<sup>13)</sup>。これについてもとくに制限等はしなかった。

軽度過蓚酸尿は過カルシウム尿よりはるかに重要であるとされる<sup>1-3)</sup>。したがって、尿中蓚酸が減少すれば、尿中カルシウムは少し増加しても、蓚酸カルシウムの飽和度は減少すると考えられる。本研究の結果、全体とすると尿中蓚酸が減少するとともに尿中カルシウムも減少傾向を示した。カルシウム剤を投与したのに尿中カルシウムが減少したのはどのように解釈されるであろうか。Butz らによれば、クエン酸剤の投与により、尿中カルシウム排泄量が減少するが、このメカニズムは酸塩基平衡を介するという<sup>14)</sup>。クエン酸剤で尿中カルシウムが低下傾向を示すのは、あるいは有意に低下するのは体液が酸性に傾き、このために過カルシウム尿となっているものが含まれていたためであることが推測される。過カルシウム尿を伴わないグループでは尿中カルシウムは増加傾向を示した。しかし、ここでは尿中蓚酸が有意に減少しているのので、危険はないと考えられる。また、8週間投与した症例でも同様の傾向がみられているので、長期投与も可能と思われる。

本研究の結果、カルシウム剤とクエン酸剤の同時投与で尿中カルシウムを増加させないで、尿中蓚酸を減少させることが判明した。副作用もなかったのので、この方法は蓚酸カルシウム結石の再発防止の新しい治療法となりうるであろう。臨床応用にさいしては尿中カルシウムが増加しないことを確かめればより安全であろう。しかし、これと同様な効果を食餌療法で得られれば、より自然であるし、副作用の危険もさらに少なくなるであろう。すなわち、カルシウムの制限はせずに、むしろこれを多量摂取するようにし、同時にアルカリ性の食品を多くして、体液が酸性にならないよ

うにする食餌がよいであろう。本研究で投与したカルシウム量は、乳酸カルシウムで3g/日であるから、約390mg/日である。牛乳に換算すると、約390mlとなる。牛乳は弱アルカリ性食品でもあるので、食事に1日2合くらいの牛乳を飲むことが今回報告した治療法に近いかもしれない。これに強アルカリ食品である海藻を少し加えるとさらによいであろう。正常男性における研究によると、カルシウムの摂取量を1日2,000mgまで増やしても、800mg, 1,200mg, 1,400mgのばあいと比較して、尿中カルシウムは増加しなかったという。カルシウム量を2,320mgに上げると尿中カルシウムは少し増加した<sup>15)</sup>。したがって極端な量のカルシウムを摂取するのは危険であろうが、1日2,000mgくらいまでなら安全と思われる。この点については、日本人の結石患者及び一般人のカルシウム摂取量は必要量である1日600mgより少なく、470あるいは476mgであるとされるので<sup>16)</sup>、これに約390mgのカルシウムを追加しても危険はないと思われる。

最近、糞便中の蓚酸分解菌が注目されてきた<sup>17)</sup>。この菌の産生するoxalate decarboxylaseは食餌中の蓚酸を分解し蓚酸代謝のみでなくカルシウム代謝にも影響することが考えられる<sup>18,19)</sup>。現時点ではこれらの菌の結石形成に対する役割については不明であるが、ある投与薬剤あるいは食物がこれらの菌の状態に影響する可能性もあり、今後の発展が期待される。

## 文 献

- 1) Finlayson B: Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am* 1: 181-212, 1974
- 2) Robertson WG, Peacock M, Ouimet D, et al.: The main risk factor for calcium oxalate stone disease in man: Hypercalciuria or mild hyperoxaluria? In *Urolithiasis*. ed. by Smith LH, Robertson WG and Finlayson B p. 3-12 Plenum Press, New York, 1981
- 3) 伊藤晴夫, 真田寿彦, 村上光右, ほか: 蓚酸代謝異常と尿路結石 第4編, 蓚酸カルシウム結石患者への蓚酸排泄量について. *日泌尿会誌* 69: 643-646, 1978
- 4) Ito H and Coe FL: Acidic peptide and polyribonucleotide crystal growth inhibitors in human urine. *Am J Physiol* 233: F455-F463, 1977
- 5) 伊藤晴夫: 巻頭言「腎結石は分子病か」. *腎と透析* 21: 721-722, 1986
- 6) 伊藤晴夫, 島崎 淳: 蓚酸カルシウム結晶の成長を抑制する高分子物質についての研究. *日泌尿会誌* 69: 1349-1354, 1978
- 7) 伊藤晴夫: 腎結石・尿路結石症の病態生理. 薬局

- 38: 17-21, 1987
- 8) Brinkley LJ, McGuire J, Gregory J, et al.: Bioavailability of oxalate in foods. *Urology* 17: 534-538, 1981
- 9) Margen S, Chu JY, Kaufmann NA, et al.: Studies in calcium metabolism 1. The calciuretic effect of dietary protein. *Am J Nutr* 27: 584-589, 1974
- 10) Baker LRI and Mallison WJW: Dietary treatment of idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 51: 181-183, 1979
- 11) Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B, et al.: Effects of high intake of dietary animal protein on mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. *Br J Urol* 56: 263-269, 1984
- 12) Embon OM, Rose GA and Rosenbaum T: Chronic dehydration stone disease. *Br J Urol* 66: 357-362, 1990
- 13) Brinkley LJ, Gregory J and Pak CYC: A further study of oxalate bioavailability in foods. *J Urol* 144: 94-96, 1990
- 14) Butz M: Oxalatsteinprophylaxe durch Alkali-Therapie. *Urologe A* 21: 142-146, 1982
- 15) Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y, et al.: Dietary intake and habits of Japanese renal stone patients. *J Urol* 143: 1093-1095, 1990
- 16) Spencer H, Kramer L, Lesniak M, et al.: Calcium requirements in humans. Report of original data and a review. *Clin Orthop* 184: 270-280, 1984
- 17) 伊藤晴夫: 腎結石形成に腸内細菌は関与するか. *医学のあゆみ* 152: 602, 1990
- 18) Doane LT, Liebman M and Caldwell DR: Microbial oxalate degradation: Effects on oxalate and calcium balance in humans. *Nutr Res* 9: 957-964, 1989
- 19) Liebman M and Landis W: Relationship of mineral balance to oxalate degradation during high oxalate feeding. *Nutr Reports Int* 38: 313-320, 1988

(Received on February 18, 1991)  
(Accepted on April 22, 1991)